

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-01>

Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов

В. Шишкова¹, кандидат медицинских наук,
Л. Капустина², кандидат медицинских наук

¹Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

²Городская поликлиника №69

Департамента здравоохранения Москвы

E-mail: veronika-1306@mail.ru

Рассматривается патогенетическая взаимосвязь развития ишемических осложнений при наиболее распространенных сосудистых заболеваниях. Дается подробное описание дефектов внутриклеточного метаболизма, оценивается возможность коррекции этих состояний. Подробно обсуждается весь спектр терапевтического влияния препарата Милдронат у таких пациентов.

Ключевые слова: кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, метаболический синдром, Милдронат.

Для цитирования: Шишкова В., Капустина Л. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов // Врач. – 2018; 29 (11): 3–11. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-01>

В современном мире, несмотря на значительный прогресс в области ранней диагностики, профилактики и лечения, сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) остаются ведущими причинами смерти и инвалидизации населения практически во всех странах, в том числе и в России [1].

Единство патофизиологических процессов, приводящих к развитию и прогрессированию ССЗ и ЦВЗ, подтверждается общими для них факторами риска (ФР), такими как артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия, гипергликемия и сахарный диабет (СД), ожирение, особенно абдоминального типа, метаболический синдром (МС), инсулинорезистентность (ИР), хроническая болезнь почек (ХБП), а также курение и гиподинамия.

Как видим, многие из представленных ФР являются самостоятельными заболеваниями, приводящими к развитию сопутствующих им болезней или ухудшению их прогноза. Клиническая картина взаимодействия нескольких видов патологии у одного больного хорошо известна всем врачам, поскольку редко в настоящее

время, особенно у пациентов среднего и пожилого возраста, можно встретить только 1 патологию. Согласно современным данным, число больных с ≥ 5 коморбидными заболеваниями увеличилось с 42% в 1988–1994 гг. до 58% в 2003–2008 гг. [2, 3]. Наиболее распространенные варианты коморбидности, встречающиеся чаще всего в практике интерниста, – сочетание АГ, гиперлипидемии, атеросклероза, СД, ИР, ожирения, ХБП, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ИБС, фибрилляции предсердий (ФП), гиперурикемии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Важнейшее положение, определяющее тактику ведения таких пациентов, – признание того, что основные доминирующие патогенетические нарушения при указанных состояниях – гипоксически-ишемические.

Ишемическое повреждение является гетерогенным состоянием, но всегда его запускают критическое снижение тканевого кровотока и нарушение микроциркуляции, инициирующие каскад биохимических и молекулярных реакций, участвующих в формировании зоны ишемии. Последовательно развиваются следующие события – гипоксия клеток, окислительный стресс, энергетический дефицит, вторичные нарушения реологических свойств крови, изменения сосудистого тонуса и повреждение эндотелия. Возникновение или прогрессирование ССЗ или ЦВЗ всегда сопровождается дисбалансом свободнорадикальных и окислительных процессов [4]. Неконтролируемое образование свободных радикалов является ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и приводящих к апоптозу [4, 5]. Основные механизмы гипоксически-ишемического повреждения клеток требуют своевременной коррекции возникающих нарушений, т.е. являются обоснованием для комплексной терапии, включающей препараты: антигипоксанты, антиоксиданты, энергокорректоры, вазодилататоры и цитопротекторы [6].

Так формируется традиционная, характерная для современной терапии коморбидного пациента, полипрагмазия. Однако если разобраться в механизмах действия ишемии и учесть все возможности кардиометаболической терапии, вполне возможно избежать избыточного назначения многих препаратов.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Выявление взаимосвязи метаболизма свободных жирных кислот (ЖК) с риском смерти от ССЗ привело к открытию нового класса препаратов – парциальных ингибиторов β -окисления ЖК (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors). Эти препараты, повышающие эффективность использования кислорода, переключающие метаболизм на более экономные пути, защищающие ткани от последствий окислительного стресса при реперфузии, также должны обладать антиишеми-

ческим эффектом за счет влияния на обменные процессы в самих клетках [6]. Несомненным успехом отечественной фармацевтической науки, достигнутым в период существования СССР, является создание в Латвийском институте органического синтеза препарата мельдроний (Милдронат), оказывающего комплексное действие, механизм которого связан с влиянием на базисные звенья патогенеза гипоксически-ишемического повреждения клеток. Изучению различных эффектов Милдроната посвящены уже несколько сотен экспериментальных и клинических исследований последних 15–20 лет, соответствующих современным критериям доказательной медицины.

Милдронат относится к классу парциальных ингибиторов окисления ЖК и является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетанин в карнитин. Милдронат также снижает абсорбцию карнитина из пищевых продуктов в тонкой кишке благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортер OCN2 (organic carnitine cation transporter-2). Таким образом, в основе фармакологического действия препарата лежит уменьшение содержания свободного карнитина и снижение карнитинзависимого β -окисления ЖК (рис. 1) [7]. Под действием Милдроната происходит, с одной стороны, ограничение транспорта активированных форм ЖК через мембрану митохондрий и предотвращается их чрезмерное накопление, а с другой – начинается существенное снижение интенсивности β -окисления ЖК. В ответ на подобное изменение метаболических процессов под действием Милдроната устраняется повреждение клеток, сохраняется возможность транспорта аденозинтрифосфата (АТФ) из митохондрий к другим клеточным органеллам, а также активизируется гликолиз,

в процессе которого для производства энергии требуется гораздо меньше кислорода. Следует отметить, что β -окисление ЖК является наиболее кислородозатратным способом производства АТФ, который в полной мере осуществим лишь при отсутствии ишемии и гипоксии. Однако следует помнить, что в случае развития ССЗ, ЦВЗ или любого варианта сосудистой коморбидности – СД, МС, ИР, АГ, атеросклероза, ХОБЛ, ХБП, ИБС, ФП – либо при значимых перегрузках организма поступление кислорода в клетки не будет соответствовать его повышенному потреблению, что способствует развитию гипоксически-ишемических повреждений в клетках и тканях [6].

Поскольку даже в условиях ишемии поступление ЖК в клетки сохраняется, при недостатке кислорода происходит их неполное окисление. При этом начнут накапливаться промежуточные недоокисленные продукты, оказывающие вредное действие на ткани сердца (например, длинноцепочечные ацилкарнитины – ДЦ-АЦ, блокирующие доставку АТФ внутрь клетки). В этой ситуации необходимо снизить интенсивность мобилизации ЖК из жировой ткани, ограничить их поступление в митохондрии и активизировать аэробный гликолиз, так как именно этот механизм позволяет клеткам экономнее использовать кислород для производства АТФ. Таким образом, снижение синтеза и поступления карнитина в клетки является сигналом, включающим защитный антиишемический процесс – активацию и экспрессию вовлеченных в аэробный гликолиз клеточных рецепторов, транспортных систем и ферментов. Этот механизм лежит в основе широко известного феномена прекондиционирования, заключающегося в том, что короткие эпизоды ишемии тренируют миокард и адаптируют его к ишемии, предупреждая, в том числе, развитие инфаркта миокарда.

Таким образом, терапия Милдронатом приводит к существенному снижению концентрации карнитина и способствует более экономному потреблению кислорода в уже ишемизированных тканях благодаря активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках токсичных промежуточных продуктов β -окисления ЖК [7]. В результате действия Милдроната ишемизированный миокард переключается на преимущественное потребление глюкозы, что является более выгодным способом производства АТФ, и способствует выживанию клеток в условиях ишемии. Так обеспечивается защита клеток в условиях ишемии и в случае острого ишемического повреждения миокарда происходит замедление и ограничение образо-

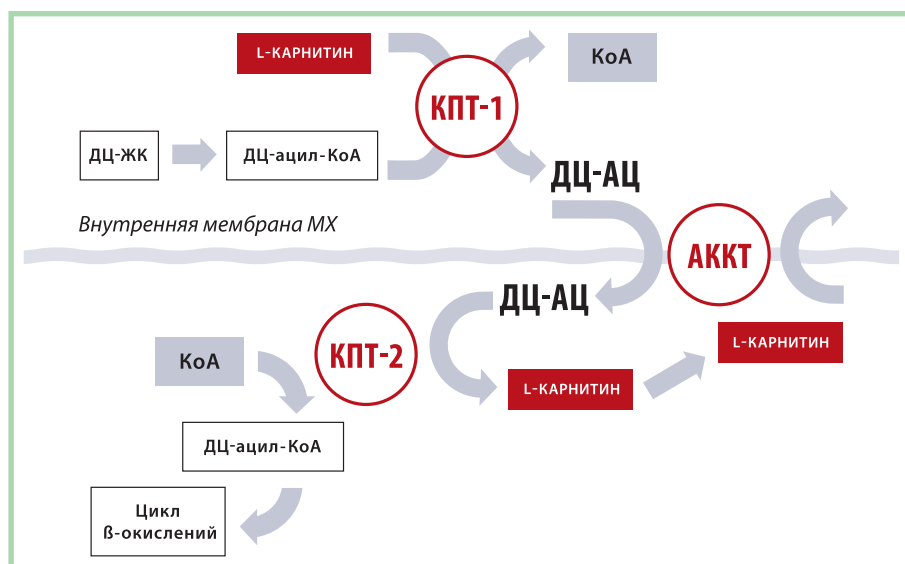


Рис. 1. Фармакологическое действие препарата Милдронат; КоА – коэнзим А; МХ – митохондрий; КПТ – карнитин-пальмитилтрансфераза; АККТ – ацил-карнитинтрансфераза

вания зоны инфаркта, что способствует более быстрому восстановлению и укорачивает реабилитационный период. Параллельно с этим защитным механизмом под действием Милдроната в организме развиваются следующие полезные эффекты: вслед за уменьшением концентрации карнитина (синтеза и всасывания) происходит усиленное образование его предшественника — γ -бутиробетаина. Последний начинает интенсивно индуцировать производство оксида азота (NO) — одного из наиболее эффективных эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов, вследствие чего становятся возможными такие эффекты Милдроната, как улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов. Благодаря этому Милдронат оказывает селективное действие именно на зону ишемии, не влияя на незатронутые ишемией участки, т.е. не вызывает эффект обкрадывания [7]. При ХСН эти защитные механизмы, запускаемые Милдронатом, повышают сократимость миокарда, увеличивают толерантность к физической нагрузке, снижают частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшается циркуляция крови в очаге ишемии, способствуя перераспределению крови в пользу ишемизированного участка [8].

По данным ряда исследований, Милдронат является безопасным препаратом, хорошо переносится пациентами пожилого и старческого возраста с ИБС и ХСН. Так, было показано, что на фоне лечения Милдронатом в дозе 1000 мг/сут возрастает сократительная и насосная функция левого желудочка, повышается физическая работоспособность, у большинства больных снижается функциональный класс ХСН. Клинический эффект Милдроната у больных ИБС по выраженности был сопоставим с действием дигоксина и не сопровождался ухудшением коронарного кровообращения. Параметры, которые оценивали с помощью методики SF-36 Health Status Survey, продемонстрировали, что лечение Милдронатом в дозе 1000 мг/сут может способствовать повышению качества жизни больных с ХСН [8–12].

В исследовании [11] у пациентов с ХСН и СД 2 типа в постинфарктный период оценивали клиническую эффективность Милдроната в дополнение к базовой терапии. Использование Милдроната в дополнение к основной терапии было связано с очевидным снижением функционального класса ХСН, увеличением преодолеваемой дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, сопровождалось тенденцией к нормализации диастолической функции сердца и увеличением сократимости левого желудочка. В недавнем исследовании было также отмечено преимущество лечения Милдронатом в дозе 1000 мг/сут в сочетании со стандартной терапией для увеличения толерантности к физической нагрузке

у пациентов с ИБС [12]. Конечно, эти данные хорошо известны и уже многократно подтверждены во многих других клинических исследованиях и реальной клинической практике, поэтому сегодня являются обоснованием клинического применения Милдроната у пациентов с разными вариантами ССЗ. Однако при исследовании фармакологических свойств Милдроната выявлено, что некоторые клинические эффекты не могут быть объяснены его корригирующим действием на вышеизложенный энергетический метаболизм, при этом существуют альтернативные, некарнитиновые механизмы его влияния. К числу таковых относятся его благотворное влияние на ЦНС и периферическую нервную систему, улучшение состояния углеводного и липидного обмена, предотвращение эндотелиальной дисфункции и др. За последние годы опубликован ряд экспериментальных и клинических исследований, которые существенно дополнили наши представления о других механизмах действия Милдроната и открыли новые возможности его клинического применения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В последние годы многократно была описана связь между потреблением пищевых продуктов, богатых карнитином и фосфатидилхолином (красное мясо, яйца, сыры, морепродукты), и дальнейшим синтезом кишечной микробиотой триметиламина (ТМА), последующим преобразованием его в триметиламин-N-оксид (ТМАО) и высоким риском развития основных сердечно-сосудистых событий [13]. Многочисленные экспериментальные и клинические работы подробно описывают патологическое влияние ТМАО на сердечно-сосудистую систему, которое может осуществляться несколькими путями. Так, показано, что высокая концентрация ТМАО оказывает влияние на метаболизм холестерина вследствие увеличения экспрессии генов, отвечающих за синтез транспортеров холестерина и нарушение обратного захвата холестерина с последующим развитием атеросклероза [13, 14]. ТМАО также может способствовать накоплению холестерина в макрофагах с их последующей трансформацией в пенные клетки, что инициирует образование атеросклеротических бляшек. С другой стороны, ТМАО рассматривается как один из маркеров нестабильности атеросклеротической бляшки, приводящей к развитию атеротромботических осложнений [15]. Показана способность ТМАО усиливать гиперреактивность тромбоцитов, дополнительно увеличивая риск развития тромбоза [16].

Дополнительно подтверждают неблагоприятное влияние ТМАО на ЦНС результаты исследования, показавшего способность ТМАО вызывать прогрессирование болезни малых сосудов головного мозга у пациентов, перенесших инсульт [17]. Еще одно вероятное патогенетическое звено развития ССЗ — способность ТМАО повышать длительность гипертензивного дей-

ствия ангиотензина II [18]. Помимо влияния ТМАО на скорость формирования атеросклероза, тромбоза, увеличение риска развития инсульта и инфаркта миокарда, пристально изучали также ассоциацию высокого уровня ТМАО и развитие сердечной недостаточности – как острой (ОСН), так и ХСН. Так, высокая концентрация ТМАО ассоциировалась с плохим одногодичным прогнозом у пациентов с ОСН [19].

Одной из работ, демонстрирующих прогностическое значение высокого уровня ТМАО у пациентов с ХСН, было проспективное исследование, показавшее, что повышенный уровень ТМАО может быть долгосрочным предиктором сердечно-сосудистой смерти независимо от традиционных ФР [20]. Это отмечено и в других исследованиях [21–23]. Таким образом, влияние на уровень ТМАО, возможно, становится еще одной целью терапии и профилактики ССЗ. В современной клинической реальности сложность управления новыми ФР развития ССЗ и отсутствие разработок препаратов универсального действия дают импульс к изучению различных целевых позиций хорошо известных и успешно применяемых средств. Так, сегодня Милдронат является первым фармакологическим препаратом, не являющимся антибиотиком, который, как показано в исследованиях, ингибирует образование микробиотой кишечника ТМА, предшественника ТМАО, а также уменьшает концентрацию ТМАО в плазме крови благодаря увеличению его экскреции почками [23]. Снижающий продукцию ТМА эффект Милдроната не связан с его влиянием на OСТN2, который отвечает за снижение всасывание карнитина в кишечнике, а, возможно, является следствием ингибирования бактериальных ферментов. Позднее было высказано предположение, что антиатеросклеротический эффект Милдроната может быть основан на его способности уменьшать уровни ТМАО (рис. 2) [24]. Так, Милдронат

продемонстрировал защитные свойства в исследовании с участием здоровых добровольцев и предотвратил увеличение концентрации ТМАО в плазме крови. Добровольцам была предложена диета, богатая предшественниками ТМАО (мясо, сыры, морепродукты), и через 7 дней концентрация ТМАО в плазме крови у всех обследуемых увеличилась в 16 раз, но затем прием Милдроната, несмотря на продолжающееся нездоровое питание, практически полностью предотвратил это увеличение [25]. Принимая во внимание увеличение интереса к ТМАО как к маркеру кардиометаболического риска, эффект Милдроната может быть весьма полезен для пациентов с коморбидными состояниями и отсутствием полноценного здорового питания.

Еще один дополнительный полезный кардиометаболический эффект Милдроната – предотвращение накопления длинноцепочечных ацилкарнитиннов (ДЦ-АЦ), индуцированных ишемией [7]. Все большее число исследователей отмечают, что высокая концентрация и доступность в клетке ДЦ-АЦ определяет взаимодействие между ЖК и метаболизмом глюкозы и, таким образом, может играть роль в развитии ИР [26–29]. Оба возможных механизма связаны с действием ДЦ-АЦ: уменьшение метаболизма пирувата в митохондриях и снижение поступления глюкозы в клетку при посредстве транспортера GLUT-4 [26, 28]. Поэтому фармакологические вмешательства, направленные на уменьшение накопления внутриклеточных ДЦ-АЦ, могут явиться новой целью терапии ИР. Принимая во внимание регуляторный механизм действия ДЦ-АЦ в энергетическом метаболизме и передаче сигнала инсулина, положительное действие Милдроната на содержание ДЦ-АЦ может представлять интерес для последующих проектов по улучшению терапии СД. В целом индуцированное Милдронатом снижение содержания ДЦ-АЦ в клетке можно описать как основной механизм его антидиабетического действия, подтвержденного в различных преклинических исследованиях (см. таблицу, рис. 3).



Рис. 2. Антиатеросклеротический эффект Милдроната может быть основан на его способности уменьшать уровни ТМАО; ГВВ – гамма-бутиробетаин

МС и СД 1 и 2 типов – точка приложения для современной кардиометаболической терапии

Современные требования к терапии СД таковы, что все новые препараты, претендующие на право стать средствами лечения СД, должны сначала доказать не только свою эффективность, но и кардиобезопасность. Эта ситуация сложилась с момента, когда эксперты в области лечения СД поняли, что усилия, направленные только на достижение быстрого падения уровня глюкозы в крови, не только не приводили к снижению числа осложнений диабета, но и были прямыми виновниками возрастания риска смерти у пациентов. Чаще всего это было связано с риском развития гипогликемий, часто не заметных для пациентов с длительным течением диабета и нарушениями чувствительности. Поэтому прежде всего необходимо было оценить влияние Милдроната

на эту позицию безопасности. Были получены следующие результаты. В эксперименте на биологических моделях было показано, что прием Милдроната в дозах, используемых для получения кардиопротективных эффектов, не влиял на уровни глюкозы в крови у моделей без диабета [30]. Следует отметить, что для подробного описания механизма действия любого лекарства требуется применение биологических моделей. При изучении терапии диабета наиболее часто применяются несколько моделей, которые и были использованы для изучения Милдроната, – в основном это генетические модели МС и СД. Чтобы лучше понимать процесс изучения действия терапии на данных биологических моделях, необходимо дать небольшие разъяснения. Те или иные компоненты МС могут быть выражены в разной степени, и для удачного использования линии животных в исследовании крайне важно правильно выбрать приемлемую модель для каждой конкретной ситуации [31]. К числу наиболее распространенных моделей МС принадлежат грызуны с нарушением реализации биологического действия лептина. Хорошо известна модель ожирения и МС – это крысы линии Zucker с ожирением и СД 2 типа. Для этой линии крыс характерна мутация в гене рецептора лептина. Эти животные характеризуются полифагией и развитием ожирения на 4–5-й неделе жизни. Полифагия и развитие ожирения у них ассоциировано с выраженной ИР и гиперинсулинемией. При этом с течением времени происходит снижение выработки инсулина в связи с атрофией островкового аппарата поджелудочной железы. Таким образом, данная модель характеризуется изменениями, схожими с таковыми при МС и СД у людей. Примечательно, что у крыс линии Zucker развивается эндотелиальная дисфункция, сходная с диабетической микроангиопатией у людей. Вот на этой удачной по многим параметрам модели и происходило изучение метаболических эффектов лечения Милдронатом, причем метаболические эффекты сравнивали с таковыми у метформина – препарата 1-й линии терапии СД 2 типа, предиабета, особенно в сочетании с ожирением [35]. Лечение Милдронатом, как и лечение метформинном, приводило к снижению уровней глюкозы в крови как натощак, так и после еды, и оба препарата показали тенденцию к уменьшению повышенной концентрации инсулина в крови. Затем при изучении комбинации препаратов оказалось, что она сильнее снижает уровень гиперинсулинемии и увеличивает синтез гликогена в печени, что свидетельствует о значительном улучшении чувствительности тканей к инсулину. В отличие от монотерапии лечение комбинацией препаратов значимо предотвратило увеличение массы тела.

Таким образом, дополнительное увеличение чувствительности клеток к инсулину и предотвращение увеличения массы тела оказалось преимуществом комбинированного лечения Милдронатом и метформинном. Кроме того, известный побочный эффект метформи-

на, часто ограничивающий его применение, особенно у пациентов в состоянии ишемии, а именно – увеличение уровня лактата в плазме крови, также был скорректирован благодаря действию Милдроната. Лечение Милдронатом в режиме монотерапии или в комбинации с метформинном снижало концентрацию лактата в плазме крови, поэтому исследователи пришли к выводу, что Милдронат в комбинации с метформинном может не только улучшить контроль за уровнем глюкозы в крови и чувствительность тканей к инсулину, а также предот-

Влияние терапии Милдронатом на гомеостаз глюкозы, развитие МС и СД		
Экспериментальная модель	Доза	Эффект
Высокодозовый тест, крысы Wistar	800 мг/кг, 10 дней	Снижение концентрации глюкозы в крови натощак
Потребление глюкозы изолированными сердцами мышей	200 мг/кг, 20 дней	Снижение уровня L-карнитина и дальнейшее снижение уровня глюкозы в крови; увеличение потребления глюкозы и экспрессия генов глюкозного метаболизма в тканях сердца
Модель СД типа 2, крысы Goto-Kakizaki	100 мг/кг и 200 мг/кг, 8 нед	Снижение концентрации глюкозы в крови; предотвращение диабет-зависимой эндотелиальной дисфункции и потери болевой чувствительности; снижение уровня L-картина
Модель метаболического синдрома и ожирения, крысы Zucker	200 мг/кг, 4 нед	Улучшение адаптации к нарушениям метаболизма, вызванным гиперлипидемией и гипергликемией; увеличение активности PPAR-α
Стрептозоцин-индуцированный диабет типа 1 у крыс	100 мг/кг, 6 нед	Нормализация уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина; улучшение толерантности к глюкозе; предотвращение развития диабетической нейропатии

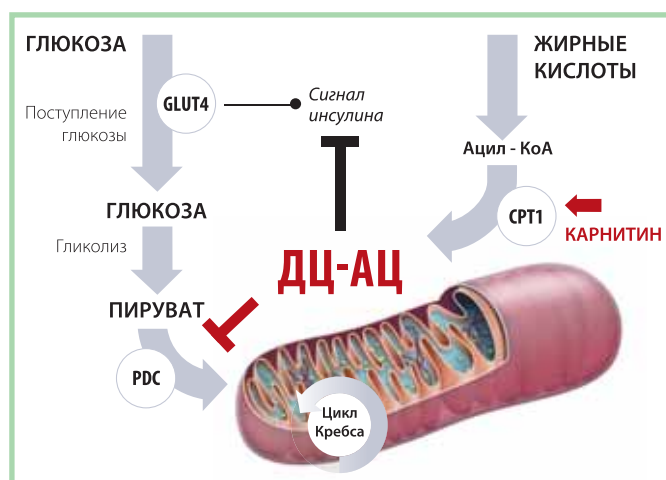


Рис. 3. Снижение содержания ДЦ-АЦ в клетке, индуцированное Милдронатом

вратить увеличение массы тела, но и уменьшить риск индуцированного метформином лактат-ацидоза. Таким образом, комбинация Милдроната и метформина имеет потенциальную терапевтическую ценность для лечения состояний, связанных с ИР, ожирением и СД 2 типа.

Следующая модель – это крысы Wistar; эта линия крыс с МС представляет собой полигенную модель, что приближает ее к характеристикам МС у людей. Эти животные характеризуются гиперфагией и ожирением. С возрастом у них развиваются гиперинсулинемия, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия с преимущественным повышением уровня триглицеридов и умеренная АГ. Первые признаки МС у этих животных появляются в молодом возрасте. При изучении эффектов Милдроната на данной модели после 10 дней лечения Милдронатом уровень глюкозы в крови уменьшился на 31% [31]. Длительное применение Милдроната приводило к снижению уровней глюкозы в крови благодаря увеличению ее поглощения тканями и усилению ее метаболизма, связанных с экспрессией генов в кардиомиоцитах. Эти находки сделали возможным проведение дальнейших исследований на животных с нарушением метаболизма глюкозы. В основном эти модели относятся к моногенным, как и линия Zucker. Развитие патологических изменений в этом случае обусловлено нарушением функции одного белка, в то время как МС у людей обусловлен многими факторами и механизмами.

Существуют и полигенные модели, к которым, например, относятся крысы линии Goto-Kakizaki. На этих моделях стоит остановиться подробнее. Крысы Goto-Kakizaki были получены путем длительной селекции по признаку гипергликемии из крыс Wistar. Они характеризуются гипергликемией, ИР, дислипидемией, но не отличаются повышенной массой. Уже при рождении у них выявляется снижение массы β-клеток, и с возрастом этот дефект лишь нарастает. В исследованиях указанная модель чаще всего используется для

изучения СД 2 типа и его осложнений. Для нее характерно развитие ассоциированных с гипергликемией нарушений функции почек, периферической полинейропатии, изменений на глазном дне и эндотелиальной дисфункции, но при этом АД остается в пределах нормы. Антидиабетический эффект Милдроната изучался на модели Goto-Kakizaki; исследование показало, что снижение доступности карнитина в тканях сопровождалось дозозависимым снижением уровня глюкозы в крови без увеличения концентрации инсулина. Лечение Милдронатом предотвращало развитие связанной с СД эндотелиальной дисфункции, а также потерю болевой чувствительности, что продемонстрировало дополнительные преимущества Милдроната [32, 33]. Было показано также, что Милдронат в биологической модели СД 1 типа, индуцированного стрептозотоцином, в течение 6 нед улучшал толерантность к глюкозе, уменьшал уровень глюкозы в крови и гликированный гемоглобин [34]. Дополнительно было подтверждено профилактическое действие Милдроната, заключающееся в воспрепятствовании развитию индуцированной стрептозотоцином диабетической нейропатии [35]. Эти преclinical исследования свидетельствуют о том, что добавление к терапии Милдроната снижает гипергликемию, гликированный гемоглобин, улучшает толерантность к глюкозе, предотвращает потерю болевой чувствительности тканей, препятствует увеличению веса и развитию нейропатии на биологических моделях СД 1 и 2 типов. Информация по изучению воздействия Милдроната на коррекцию СД и МС обобщена в таблице.

Таким образом, Милдронат на сегодня – единственный известный активно используемый кардиометаболический препарат, который может уменьшать количество таблеток и механизм действия которого позволяет сочетать его с антидиабетическими препаратами для улучшения чувствительности к инсулину, достижения цели в лечении СД, снижения числа осложнений как самого СД, так и от применяемых для его лечения других препаратов. Длительная терапия Милдронатом, снижая содержание карнитина, вызывает адаптивные эффекты, изменения путей энергетического метаболизма и концентраций маркеров кардиометаболического риска – ДЦ-АЦ и ТМАО [36]. Эти эффекты выгодны в лечении как сердечно-сосудистых, так и дисметаболических заболеваний (СД 1 и 2 типов, ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе). Клинические исследования позволяют сделать вывод, что применение Милдроната способствует адаптации клеточного метаболизма к гипоксически-ишемическим нарушениям, снижению периферического сосудистого сопротивления, улучшению микроциркуляции без синдрома обкрадывания, оптимизации реологических свойств крови, положительно влияет на углеводный и липидный метаболизм и ИР, а также значительно улучшает качество жизни коморбидных пациентов (рис. 4) [37].



ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МИЛДРОНАТА НА ПАТОЛОГИЮ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Механизм действия Милдроната определяет многообразие его фармакологических эффектов, в том числе при патологии нервной системы, особенно сосудистого или метаболического характера (инсульт, хроническая ишемия мозга, периферические диабетические нейропатии, токсическое поражение нервов). Отмечаются такие положительные эффекты терапии Милдроната, как повышение работоспособности, ослабление симптомов психического и физического перенапряжения; характерно также его тонизирующее действие на ЦНС, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервной системы у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции [38]. Есть данные об эффективном применении Милдроната у больных, перенесших инсульт, травмы головного мозга и страдающих хронической ишемией мозга. У них Милдронат улучшает двигательные функции, положительно влияет на память и другие когнитивные функции, способствует более полному восстановлению. Отмечен также положительный лечебный эффект Милдроната при периферической диабетической нейропатии [38–42].

Несомненно, наибольшее количество исследований и публикаций посвящено результатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга; эти работы объясняют комплексное действие Милдроната на ряд патогенетических факторов, вызывающих повреждение нейронов при ишемии. Можно выделить 2 основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами. Положительное влияние Милдроната на функциональную способность мозговых сосудов и кровоснабжение мозга в основном объясняется механизмами действия препарата, зависящими от NO, и наибольший вклад в благоприятное воздействие Милдроната на ЦНС, возможно, вносит именно это действие. Однако по мнению многих авторов, клиническая эффективность Милдроната сопряжена также с уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов и увеличением активности эндогенных антиоксидантов, а также со стимулированием выработки нейротрофических факторов, таких как цилиарный фактор [39–41]. Кроме того, благоприятное действие Милдроната на ишемизированную ткань головного мозга может осуществляться и путем потенцирования действия инсулина, так как инсулин и инсулиноподобные факторы роста играют важную роль в регулировании функций нейронов и их метаболизма, а также когнитивных функций ЦНС [38, 39].

Недавно было установлено, что Милдронат способен купировать нейротоксическое действие ряда ксенобиотиков, в частности противовирусных средств,

используемых для лечения СПИДа. При этом показано, что защитное действие Милдроната от повреждающего действия ксенобиотиков, вероятнее всего, основано на предотвращении повреждений митохондрий [37, 38]. Способность Милдроната предотвращать повреждения митохондрий может играть важнейшую роль в поддержании метаболизма нейронов в разных патологических условиях, в том числе при ишемии. Особого внимания заслуживают последние данные, согласно которым Милдронат способен нормализовать экспрессию белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза [37]. Это создает перспективу возможного использования Милдроната при лечении ранних стадий нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Важность этих исследований заключается в том, что наряду с известными положительными защитными эффектами препарата Милдронат по отношению к сердечно-сосудистой системе впервые доказано его прямое влияние на биохимические и физиологические процессы в нейронах, которые, вероятнее всего, не связаны непосредственно с влиянием на уровень карнитина в организме [37]. Доказанный нейропротективный эффект Милдроната, развивающийся при действии ряда повреждающих факторов-нейротоксинов (в том числе нейротоксичных лекарств или сепсиса), заслуживает пристального внимания, так как открывает ранее не оцененные перспективы применения этого препарата в профилактике и лечении не только цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, но и токсических повреждений нервной системы.

Дополнительно следует остановиться на вопросе безопасности Милдроната в составе комбинированной терапии у коморбидных пациентов. Проведенные исследования показали, что Милдронат не оказывает влияния на электрокаталитическую активность цитохрома P450 3A4, в результате чего снижается вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия на уровне метаболизма лекарственных препаратов при его использовании в составе комплексной фармакотерапии. Данную информацию необходимо принять во внимание всем врачам, поскольку при выборе оптимального кардиометаболического препарата предполагается его назначение в комбинации с различной базовой терапией у коморбидных пациентов, и это сочетание должно быть безопасным [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, системное кардиометаболическое и антиишемическое действие Милдроната, в результате которого улучшается кровоснабжение и предотвращается влияние ФР развития заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, делает возможным использование данного препарата вместо нескольких других, выполняющих лишь часть его функций. Воз-

возможности Милдроната можно сопоставить с целым рядом представителей класса метаболических цитопротекторов:

1. Антигипоксикант — способствует улучшению утилизации организмом кислорода и снижению потребности в нем органов и тканей, что суммарно повышает устойчивость к гипоксии.

2. Антиоксидант — уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса.

3. Цитопротектор, в том числе кардио- и нейропротектор; перестраивает энергетический метаболизм, повышая его эффективность, с одной стороны, с другой — уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот; предотвращает влияние токсичных агентов на клетку.

4. Вазокорректор — стимулирует выработку NO, уменьшает интенсивность его свободнорадикальной инактивации, устраняет дисфункцию эндотелия, уменьшает агрегацию тромбоцитов и увеличивает эластичность мембран эритроцитов.

5. Энергокорректор — повышает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивая энергетический потенциал клетки, предотвращает накопление лактата.

6. Милдронат положительно влияет на новые кардиометаболические маркеры ТМА, ТМАО, ДЦ-АЦ, опосредованно способствует снижению прогрессии атеросклероза, ИР и СД;

7. Безопасен у коморбидных пациентов.

8. Доказано влияние Милдроната на улучшение качества жизни пациентов с ССЗ.

9. Оказывает комплексное действие — объединяет все перечисленные эффекты.

Применение и дозы: учитывая патогенез гипоксически-ишемических процессов и необходимость практически постоянной коррекции клеточных нарушений, рекомендуется проведение регулярных поддерживающих курсов терапии препаратом Милдронат в дозе 1000 мг в сутки в виде инъекций или капсул.

Пример назначения Милдроната для коррекции ишемических нарушений при ССЗ или ЦВЗ: в стадии декомпенсации Милдронат назначают по 0,5–1,0 г (5–10 мл) внутривенно ежедневно в течение 10 дней, далее переходят на пероральный прием по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 4–6 нед; возможен и более длительный прием — до 1 года (на основании данных исследования MILSS II) [12].

Для курсовой профилактики прогрессирования ССЗ или ЦВЗ в фазе компенсации препарат рекомендуется вводить по 0,5 г (5 мл) внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней, затем — по 0,5–1,0 г внутрь. Общий курс лечения — 4–6 нед. Можно изначально использовать для курсовой профилактики капсульную форму по 0,5 г дважды в день в течение не менее 4–6 нед.

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы / М., 2008.
2. Boyd C. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance // JAMA. — 2005; 294 (6): 716–24.
3. Caughey G., Vitry A., Cibert A. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // BMC Public Health. — 2008; 8: 221.
4. Allen C., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke // Int. J. Stroke. — 2009; 4 (6): 461–70.
5. Силина Е.В., Румянцева С.А., Болевич С.Б. и др. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2011; 12 (2): 36–42.
6. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство / М., СПб: Международная издательская группа «Медицинская книга», 2013; 360 с.
7. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A. et al. Inhibition of carnitineacetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. — 2009; 24 (6): 1269–75.
8. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрогмазия: фокус на цитопротекцию // Consilium Medicum. — 2016; 18 (12): 65–71.
9. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000; 6: 69–74.
10. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Е. и др. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // Тер. арх. — 1999; 8: 10–2.
11. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // Рос. кардиол. журн. — 2010; 2 (82): 45–51.
12. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., et al. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial, Semin // Cardiovasc. Med. — 2010; 16: 8.
13. Koeth R., Wang Z., Levison B. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // Nat. Med. — 2013; 19 (5): 576–85.
14. Ussher J., Lopuschuk G., Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk // Atherosclerosis. — 2013; 231: 456–61.
15. Tilg H. A Gut Feeling about Thrombosis // N. Engl. J. Med. — 2016; 374 (25): 2494–6.
16. Shah P. Biomarkers of plaque instability // Curr. Cardiol. Rep. — 2014; 16 (12): 547.
17. Liu Y., Huang Y. Elevated Trimethylamine-n-oxide Levels May Contribute to Progression of Cerebral Small Vessel Diseases in Poststroke Patients via Blood Brain Barrier Disruption // Circulation. — 2015; 132 (Suppl. 3): A18781–A18781.
18. Ufnal M., Jazwiec R., Dadlez M. et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats // Canadian J. Cardiol. — 2014; 30 (12): 1700–5.
19. Troseid M., Ueland T., Hov J. et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure // J. Intern. Med. — 2015; 277 (6): 717–26.
20. Suzuki T., Heaney L., Bhandari S. et al. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure // Heart. — 2016; 102 (11): 841–8.
21. Tang W., Wang Z., Fan Y. et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014; 64 (18): 1908–14.
22. Tang W., Wang Z., Shrestha K. et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure // J. Card. Fail. — 2015; 21 (2): 91–6.
23. Randrianarisoa E., Lehn-Stefan A., Wang X. et al. Relationship of Serum Trimethylamine N -Oxide (TMAO) Levels with early Atherosclerosis in Humans // Sci. Rep. — 2016; 6: 26745.
24. Kuka J., Liepinsh E., Makrecka-Kuka M. et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine n-oxide by shifting l-carnitine microbial degradation // Life Sci. — 2014; 117: 84–92.

25. Dambrova M., Skapare-Makarova E., Konrade I. et al., Meldonium decreases the diet-increased plasma levels of trimethylamine n-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis // *J. Clin. Pharmacol.* – 2013; 53: 1095–8.
26. Makrecka M., Kuka J., Volska K. et al. Long-chain acylcarnitine content determines the pattern of energymetabolism in cardiac mitochondria // *Mol. Cell. Biochem.* – 2014; 395: 1–10.
27. Schooneman M., Vaz F., Houten S. et al. Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance // *Diabetes.* – 2013; 62: 1–8.
28. Aguer C., McCoin C., Knotts T. et al. Acylcarnitines: potential implications for skeletal muscle insulinresistance // *FASEB J.* – 2015; 29: 336–45.
29. Koves T., Ussher J., Noland R. et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance // *Cell Metab.* – 2008; 7: 45–56.
30. Liepinsh E., Vilskersts R., Skapare E. et al. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart // *Life Sci.* 2008; 83: 613–9.
31. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Экспериментальные модели метаболического синдрома // *Артериальная гипертензия.* – 2014; 20 (5): 377–83.
32. Degrace P., Demizieux L., Du Z. et al. Regulation of lipid flux between liver and adipose tissue during transient hepatic steatosis in carnitine-depleted rats // *J. Biol. Chem.* – 2007; 282: 20816–26.
33. Liepinsh E., Vilskersts R., Zvejniece L. et al. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in goto-kakizaki rats // *Br. J. Pharmacol.* – 2009; 157: 1549–56.
34. Sokolovska J., Isajevs S., Sugoka O. et al. Correction of glycaemia and GLUT1 level by mildronate in rat streptozotocind diabetes mellitus model // *Cell Biochem. Funct.* – 2011; 29: 55–63.
35. Sokolovska J., Rumaks J., Karajeva N. et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model // *Biomed. Khim.* – 2011; 57: 490–500.
36. Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. et al. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011; 658: 277–83.
37. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R. et al. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity // *Pharmacological Research.* – 2016; 113: 771–80.
38. Логина И.П., Калвинш И.Я. Милдронат в неврологии / Рига, 2012; 54 с.
39. Shishkova V. An assessment of meldonium therapy effect on ciliary neurotrophic factor level in patients with post stroke aphasia and diabetes mellitus // *Eur. Stroke J.* – 2017; 2: 364–5.
40. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения // *Фарматека.* – 2013; 9: 84–94.
41. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте // *Рос. кардиол. журн.* – 2009; 4 (78): 54–62.
42. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малиюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией // *Врач.* – 2018; 29 (6): 39–44.
43. Кузиков А.В., Булко Т.В., Масамрех Р.А. и др. Анализ влияния мeldonия на каталитическую активность цитохрома P450 3A4 // *Вестник РГМУ.* – 2016; 6: 10–5.

A RATIONAL APPROACH TO SOLVING CARDIOMETABOLIC PROBLEMS IN THE THERAPY OF COMORBID PATIENTS

V. Shishkova¹, Candidate of Medical Sciences; **L. Kapustina**², Candidate of Medical Sciences

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow

²City Polyclinic Sixty-Nine, Moscow Healthcare Department

The paper considers the pathogenetic relationship of the development of ischemic complications in the most common vascular diseases, provides a detailed description of various defects in intracellular metabolism, and assesses the possibility of correcting these conditions. It details the full range of therapeutic effects of Mildronate for this category of patients.

Key words: cardiology, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, diabetes mellitus, metabolic syndrome, Mildronate.

For citation: Shishkova V., Kapustina L. A rational approach to solving cardiometabolic problems in the therapy of comorbid patients // *Vrach.* – 2018; 29 (11): 3–11. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-01>